

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

567

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Albert, René, Camille POCOULÉ

Né le 2 Mars 1909, à Chartres (Eure-et-Loir)

RECHERCHES SUR L'HISTAMINÉMIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

Étude d'une technique biologique de détermination

Président : M. FIESSINGER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Albert, René, Camille POCOULÉ

Né le 2 Mars 1909, à Chartres (Eure-et-Loir)

RECHERCHES SUR L'HISTAMINÉMIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

Étude d'une technique biologique de détermination

Président : M. FIESSINGER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	JENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD.....	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.....	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET.	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{me} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING.....	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ.....	Chimie biologique.
SÉNÈQUE.....	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.
LARDENNOIS...	Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX.....	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL.....	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER ...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR - VALLÉRY - RADOT.....		VELTER	
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE
LE DOCTEUR J. TINEL
Médecin de l'Hôpital Beaujon

En témoignage d'affectueux respect.

AU DOCTEUR G. UNGAR
Chef de Laboratoire à l'Hôpital Beaujon

*Qui m'associa à ses recherches,
en souvenir des heures de commun
travail.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR N. FIESSINGER

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Necker
Officier de la Légion d'Honneur

*Hommage de particulière grati-
tude.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON
M. LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR ABRAMI
M. LE PROFESSEUR DUJARIER (*in memoriam*)
M. LE DOCTEUR F. RAMOND
M. LE DOCTEUR CAPETTE
M. LE DOCTEUR DAUSSET (*in memoriam*)
M. LE DOCTEUR H. JANET
M. LE DOCTEUR R. CLÉMENT
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. GUÉNIOT
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PORTES
M. LE PROFESSEUR CUNÉO

A MON MAITRE ET AMI

LE DOCTEUR R. GAULIER

A MADAME LE DOCTEUR GAULIER

Anciens internes des Hôpitaux

AUX DOCTEURS

A. METZGER, H. DEJUST, P. VALLÉRY-RADOT,
R. LABBÉ, J. SÉGUY, G. DEMANTKÉ, M. MAYER,
J. JOMAIN ET J. BEUZART

Chefs de clinique, assistants ou anciens internes des Hôpitaux

A M. LE DOCTEUR LANTZ

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Bretonneau

A MES CAMARADES DES HOPITAUX

C'est au cours de notre passage dans le service de notre Maître le docteur J. TINEL, à l'Hospice de la Rochefoucauld, que nous prîmes goût aux recherches de physiologie. Nous y connûmes G. UNGAR, qui venait de consacrer sa thèse de sciences aux phénomènes de Libération sous la dépendance du système nerveux végétatif. Dans le pauvre laboratoire où l'on travaillait, nous étions présent à l'expérience princeps qui donna un sens si fécond aux enseignements de notre Maître : une fistule gastrique étant pratiquée sur un chien chloralosé, l'excitation du bout périphérique du nerf crural préalablement sectionné, déterminait une sécrétion. On peut dire que dès ce moment l'importance du phénomène fut clairement comprise ; il en résulta toute une série d'investigations du plus puissant attrait spéculatif, dont nous nous efforcerons, pour notre part, de tirer ici quelques conséquences dans le domaine de la clinique.

L'intérêt de la question a été démontré par un grand nombre de recherches et de revues générales, dont quelques-unes furent publiées en France. Depuis longtemps on suspecte dans les milieux intérieurs l'existence d'hormones tissulaires constituant l'influx humoral chargé de la transmission de certaines incitations nerveuses, mais ce n'est que tout récemment que BEST, DALE, DUDLEY et THORPE (13) ont établi que l'histamine se forme comme produit du métabolisme normal des animaux et des végétaux supérieurs. P. DELBET et N. HESSINGER, LEWIS et GRANT, PETROW et FRIEDLANDER, A. BERTHELOT, M. LÆPER, J. TINEL, G. UNGAR, etc., ont relevé l'action importante de cette substance au cours de certains processus physiologiques ou pathologiques.

Le problème de la recherche de l'histamine dans le sang put être résolu par deux voies : chimique et physiologique.

Chimiquement, l'histamine est un imidazol formé à partir de l'histidine, dont elle se déduit par perte d'un carboxyle, et qui, peu stable dans les milieux vitaux, se détruit en donnant des imidazols dégradés. De cette nombreuse famille des imidazols semblent seuls être actifs, l'histamine mise à part, que la N-méthylhistamine et la glycyllhistamine, celle-ci uniquement chez la Grenouille (GRANT et JONES (69)).

Physiologiquement, l'histamine s'apparente à tout un groupe de substances sans analogie chimique patente et dont beaucoup n'ont pas encore de schéma constitutif, mais qui sont douées, sur le réactif vivant, de quelques-unes des actions de l'histamine. Nous verrons que certaines précautions expérimentales permettent d'assurer des réactions physiologiques assez constantes et assez électives pour être applicables au dosage de l'histamine dans les humeurs. Nous étudierons en détail la méthode de BARSOUM et GADDUM, que nous avons choisie pour nos recherches.

Dans la partie proprement clinique de notre travail, nous exposerons les résultats obtenus chez le sujet normal et dans certaines affections arbitrairement choisies parmi celles où l'on peut suspecter le rôle de l'histamine. Nous tenons, à cette occasion, à marquer ici nos remerciements aux D^{rs} J. DUBOIS et J. L. PARROT, qui nous ont aimablement procuré de nombreux échantillons.

CHAPITRE I

LES CARACTÈRES ANALYTIQUES DE L'HISTAMINE. LES MÉTHODES CHIMIQUES DE DÉTERMINATION

I. — Les constantes physiques et chimiques de l'histamine

On appelle histamine, la β -imidazoléthylamine ou β -aminoéthylglyoxaline. C'est une base énergique, dialysable, qui cristallise en aiguilles incolores à partir de sa solution chloroformique. Elle fond à 83-84° et entre en ébullition vers 210°. Elle est très déliquescente, très soluble dans l'eau, l'alcool éthylique et l'acétone, soluble dans le chloroforme chaud, l'alcool amylique (HANKE et KOESSLER), insoluble dans l'éther (PYMAN). Le bichlorhydrate est soluble dans l'eau et dans l'alcool méthylique. Il fond à 240° (WINDAUS et VOGT). Il est insoluble dans le chloroforme, ainsi que le diphosphate. Le dipicrate fond à 238-242°. Il cristallise en prismes rhombiques et convient à l'isolement de la base (BEST). Le phosphotungstate d'histamine est très peu soluble dans l'eau, mais il se dissout dans l'acétone et dans l'alcool (ITALLIE et STEENHAUER).

Préservée des actions microbiennes, l'histamine est stable aussi bien à 100° qu'à la température ordinaire. Dans les solutions acides, elle résiste longtemps à des températures élevées ; alors qu'elle se détruit rapidement en solution alcaline, surtout en présence d'impuretés.

Elle se produit par décarboxylation de l'histidine, qui est, avec l'arginine et la lysine, l'une des trois bases hexoniques de KOSSEL, fournies par l'hydrolyse des substances protéiques. Cette perte du groupe carboxyle peut s'effectuer sous diverses influences, entre autres : une température élevée, l'acide chlorhydrique à chaud (270°), certains processus microbiens (BERTHELOT et BERTRAND (17)) et peut-être physiologiques sur lesquels nous nous proposons de revenir. La transformation de l'histamine dans l'organisme animal est très peu connue. Une petite portion de la base est excrétée, lors d'une injection importante. Il est probable que la plus grande partie est transformée en dérivé imidazolique sans action pharmacologique perceptible (DALE et LAIDLAW), vraisemblablement l'acide imidazolacétique (GUGGENHEIM). Sur quelque produit biologique que porte la recherche de l'histamine, il faut donc que la méthode utilisée échappe à l'influence des imidazols constamment associés, que ce soient l'histidine génératrice habituelle d'histamine, ou, au contraire, les produits de désintégration de celle-ci. Les techniques suivantes se sont essayées à vaincre cette difficulté.

II. — La méthode pondérale de Best, Dale, Dudley et Thorpe (18)

C'est un procédé de fractionnement long mais rigoureux, qui permet l'isolement et l'identification parfaite de l'histamine, dosée à l'état de dipicrate. Les pertes atteignent le double des quantités isolées (autant que permettent d'en juger les contrôles physiologiques), aussi on ne peut l'employer à des recherches quantitatives.

III. — Les réactions diazoïques

Elles appliquent au dosage de l'histamine la coloration rouge-cerise d'une solution alcaline d'acide sulfanilique

diazoté en présence des dérivés imidazoliques : réaction de PAULY (144), anciennement indiquée par EHRLICH, reprise ensuite par VAN DEN BERGH.

On se sert d'un mélange fraîchement préparé d'une solution chlorhydrique d'acide sulfanilique à 1 % (1 partie) et d'une solution de nitrite de soude à 0,5 % (2 parties). On ajoute 1,5 cc. de ce mélange à 10 cc. du liquide à examiner, et on termine par l'addition de 3 cc. d'une solution de carbonate de soude à 10 %. La coloration, dont le maximum est atteint au bout d'un temps variable de 1 à 10 minutes, est ensuite comparée au colorimètre avec un échantillon qu'on prépare extemporanément.

La méthode est relativement sensible, car la coloration apparaît à 1/100.000 (INOUE), mais n'est vraiment nette qu'à 1/20.000 (GUGGENHEIM). Malheureusement elle n'a aucune spécificité : tous les imidazols, la tyrosine, les phénols, des alcools, des albumines solubles, des purines, des chromogènes, des sels d'ammonium et même de métaux lourds, donnent la réaction colorée de PAULY, à de légères différences de teinte près. LAMBRECHTS et BARAC les ont distinguées par leur courbe d'absorption aux rayons ultra-violet. Les substances colorantes formées présentant des propriétés chimiques différentes, on a essayé de les reconnaître (FRIEDMANN et GUTMANN). La couleur due aux imidazols en solution alcaline teinte le papier à filtrer en rouge orangé, alors qu'elle le colore en jaune-citron lorsque la liqueur est acide ; par contre, la combinaison azoïque de la tyrosine donne une coloration rouge-brun en solution alcaline, qui devient jaune-brun en solution acide. On est parvenu à éliminer plus complètement la tyrosine en la transformant en benzotyrosine par la méthode de SCHOTTEN et BAUMANN, ce dérivé ne donnant pas de coloration avec la solution diazoïque (INOUE). La valeur de ces procédés est faible, si l'on songe aux nombreuses causes d'erreur qui leur échappent. WEISS et SSOBOLEW, HUNTER, INOUE, TOTANI, JORPES ont ap-

porté des modifications mineures à la méthode, que toutefois GURTH et MAJER considèrent comme impropre au dosage des imidazols.

Les applications à la biologie exigent une spécificité que la réaction de PAULY ne peut acquérir qu'en se subordonnant à des procédés préliminaires de fractionnement ayant pour objet de débarrasser les échantillons sur lesquels porte l'examen, des nombreuses substances génératrices de réactions satellites. A notre connaissance, trois méthodes, de valeur différente, s'y emploient.

a) *Le procédé de Hanke et Koessler (93)*

Après hydrolyse par l'acide chlorhydrique, on élimine les phénols volatils par distillation dans le vide, puis l'ammoniaque par la chaux sodée. Au moyen de l'acide phosphotungstique, on précipite l'histamine en même temps que l'histidine et les autres bases hexoniques. Le précipité est décomposé par la baryte, puis, après alcalinisation par la soude, on extrait à six reprises par l'alcool amylique : l'histamine, le méthylimidazol et les amines voisines de l'ammoniaque passent dans l'alcool amylique, cependant que l'histidine, les acides imidazolacétique, imidazolactique et imidazolpropionique restent en solution aqueuse alcaline. Dans la portion qui contient l'histamine, on peut distiller le méthylimidazol par la vapeur d'eau, et titrer colorimétriquement. HANKE et KOESSLER pratiquent la réaction diazoïque à 0°. Ils utilisent comme étalon une solution de méthylorange ajustée elle-même sur une solution titrée d'histamine.

Par cette méthode, la spécificité est évidemment très accrue et semble satisfaisante. Malheureusement la sensibilité est insuffisante : «... on est parvenu à déceler 0,1 gr. d'histamine dans une substance albuminoïde. Toutefois... on n'a pas pu déceler d'histamine dans 50 cc. de sang hu-

main » (GUGGENHEIM (71)). C'est une limite de sensibilité qui est très inférieure à celle exigée par nos recherches.

b) *La méthode de M. Loeper, A. Lesure et A. Thomas (111)*

Dans un important travail paru en 1934, ces auteurs ont apporté leur contribution à la question, en pratiquant la réaction diazoïque sur des échantillons préalablement déféqués par l'acide phosphotungstique en solution aqueuse. Entre leurs mains, la méthode de dosage « des imidazols et en particulier de l'histamine », devient d'une simplicité et d'une rapidité vraiment cliniques; malheureusement il est avéré (leur publication l'indique à deux reprises) que l'acide phosphotungstique précipite l'histamine (HANKÉ et KOESSLER (93)); TRABUCCHI (167); SCHWARTZ et RIEGERT (154); ITALLIE et STEENHAUER (79)). Le filtrat sur lequel ils opèrent est donc débarrassé de son histamine; la non-spécificité de la réaction diazoïque leur assure cependant une coloration qu'ils expriment, indûment pensons-nous, en valeurs d'histamine. De là, des résultats en contradiction avec ceux des méthodes physiologiques (G. UNGAR, J. L. PARROT, A. POCOULÉ (174); G. UNGAR et A. POCOULÉ (175)).

Les auteurs sont revenus incidemment sur la question dans un article récent (122). Leur technique actuelle consiste à traiter les échantillons par un mélange à parties égales d'acétone et d'alcool isopropylique contenant 1 % d'acide phosphotungstique. Alors que le phosphotungstate d'histamine est soluble dans ce mélange, les albumines sont précipitées, et, après filtration, évaporation du solvant et alcalinisation du résidu, un traitement par l'éther élimine les substances pouvant fausser le dosage colorimétrique final (phénols substitués, tyramine). Le dosage par le réactif de PAULY se fait sur l'extrait chloroformique du résidu. Cette

méthode de fractionnement paraît satisfaisante quant à l'élimination de l'histidine. Les auteurs ne semblent l'avoir pas encore appliquée à la clinique.

c) *Le procédé de A. Schwartz et A. Riegert (155)*

Ils utilisent les propriétés adsorbantes pour les amines (WHITEHORN (130)) d'un silicate d'alumine synthétique préparé par GANS sous le nom de permutite. Cette adsorption serait élective et quantitative pour l'histamine, même en présence d'histidine, d'acide imidazollactique, d'imidazol, de tyramine, de tyrosine et de phénols. MARENZI et BANFI (132) ont cependant signalé l'adsorption d'histidine par la permutite, mais ce fait ne se produirait qu'en présence de quantités importantes (SCHWARTZ et RIEGERT). Il est nécessaire de diluer le sérum sanguin au moins au cinquantième avant d'y ajouter la permutite. Après agitation pendant trente minutes, on filtre soigneusement et on reprend par une solution saturée de sel marin, dans laquelle l'histamine se « défixe ». Éventuellement on peut utiliser l'ammoniaque, qu'on chasse ensuite par évaporation ou par la soude. Les moindres traces de permutite doivent être éliminées par centrifugation, car elles troublent la réaction de PAULY. SCHWARTZ et RIEGERT utilisent pour la mesure l'appareil de HELDIGE avec cellule photo-électrique et courbes d'étalonnage. Ils parviennent grâce à leur procédé à décélérer 1 γ par centimètre cube de sérum sanguin. Pour la recherche de l'histaminémie d'un sujet normal, laquelle est de l'ordre de 50 γ par litre (BARSOUM et GADDUM, CERQUA), il faudrait au moins plusieurs dizaines de centimètres cubes de sérum. Cette méthode est donc trop peu sensible pour être applicable à des recherches cliniques usuelles.

Un certain nombre de conditions exigées pour la réaction de PAULY, terme final de toutes les méthodes que nous venons d'étudier, viennent aggraver et compléter les reproches que mérite chacune d'elles en particulier.

1^o La réaction doit être suivie au chronomètre (BUSSIR (27)).

2^o Elle doit être cherchée entre des valeurs de pH très voisines : 0,01 N (acidité). 0,001 N (alcalinité) (JØRPES (31)).

3^o Les sels neutres faussent la réaction au-dessus d'une certaine concentration (BUSSIR (27)).

4^o Les colorations ne suivent pas la loi de DE BEER, il n'y a pas de proportionnalité directe entre l'intensité de la réaction et la quantité de produit contenue dans l'échantillon (SCHWARTZ et RIEGERT (154)).

5^o La coloration initiale du produit examiné introduit une cause d'erreur dans la réaction ; on ne peut décolorer par le noir animal, car il adsorbe l'histamine (SCHWARTZ et RIEGERT (154)).

6^o La concentration doit être de 10^{-5} au moins pour qu'une estimation soit possible (GUGGENHEIM (71)).

IV. — La réaction de Knoop (39)

Cette réaction, publiée en 1908, consiste dans une coloration rouge qui se développe lorsqu'on chauffe un produit contenant des imidazols avec de l'eau de brome. La teinte, trop variable pour servir à des déterminations quantitatives, disparaît lorsque le réactif est en excès (HUNTER). R. KAPPELLER-ADLER a rendu la méthode légèrement plus précise, mais non plus sensible (34). L'histidine serait mieux caractérisée par ces réactions que l'histamine.

V. — La réaction de Zimmermann (182)

L'addition, à un produit contenant de l'histamine, de quelques gouttes d'une solution de nitrate de Cobalt à 1 %, puis de soude concentrée, produit une coloration violette intense, qui serait spécifique. Les divers dérivés de l'imidazol ne donnent pas de réaction ou bien en donnent une jaune (histidine à l'air, mais pas dans le vide; carnosine). En l'absence d'histamine la coloration du mélange est bleue.

Cette méthode peu sensible est également très peu employée.

VI. — Méthode électrochimique (125)

En 1933, R. G. MACGREGOR et W. V. THORPE ont fait connaître un mode original d'extraction par électrodialyse de l'histamine. Ils se servent de cellules étanches munies d'une cathode de nickel et d'une anode de charbon ; deux membranes de parchemin les cloisonnent. Des dispositifs sont prévus pour l'agitation et le refroidissement du liquide. Le courant appliqué est de l'ordre de 4 ampères sous 130 volts. On dispose l'échantillon dans le compartiment médian. Lorsque la dialyse, suivie « à la touche » par la réaction de PAULY, est terminée, on recueille le liquide du compartiment cathodique, on le neutralise et on le teste sur le Chat éthérisé, suivant le procédé de DALE.

L'inconvénient de cette méthode est que l'histamine est diluée dans 250 cc. de liquide environ. BEST, en apportant ses critiques, insiste sur l'importance des pertes par autolyse. En outre, il est probable que des substances de toute nature dialysent également. Ses inventeurs semblent les seuls à adopter cette technique.

CHAPITRE II

HISTAMINE ET SUBSTANCES HISTAMINIQUES LES MÉTHODES PHYSIOLOGIQUES DE DOSAGE

La nature chimique des hormones extraites des tissus est, pour la plupart d'entre elles, inconnue. Ce sont essentiellement leurs réactions pharmacodynamiques qui les caractérisent et permettent de les ranger sous trois grands chefs : les corps choliniques — les amines sympathicomimétiques — les substances histaminiques.

Ce dernier groupe demande à être défini. De nombreux chercheurs ont isolé de l'organisme des substances dont l'action présente une ou plusieurs analogies avec celle de l'histamine. Le plus souvent, le critère choisi a été le pouvoir hypotenseur et vasodilatateur. Nous sommes d'accord avec UNGAR sur le peu de crédit que présente isolément cette similitude d'action avec l'histamine, grâce à laquelle « on a décrit d'innombrables hormones circulatoires dont la plupart ne sont vraisemblablement que des artefacts chimiques ». Nous verrons plus loin qu'il existe d'autres modes d'activité dont la constance et la rigueur soient satisfaisantes. Il n'empêche que, sur d'apparentes analogies pharmacodynamiques, un certain nombre de corps présents dans l'organisme doivent être classés provisoirement dans le groupe des substances histaminiques, celui-ci étant destiné vraisemblablement à disparaître avec le progrès de nos connaissances sur la question.

Nous précisons qu'il ne s'agit pas, comme certains auteurs l'ont tenté (M. LOEPER, A. LESURE et A. THOMAS (111)) de constituer une famille chimique avec les corps présents dans les humeurs et donnant la réaction de PAULY. Comme nous l'avons déjà dit, peu d'imidazols semblent actifs (GUGGENHEIM (71) ; VARTIAINEN (177)) ; les autres ne semblent rendre compte d'aucun fait essentiel, à commencer par le plus répandu d'entre eux, l'histidine (KUTSCHER et LOHMANN (102)). A l'opposé, des substances de composition chimique peu connue, paraissant, pour certaines d'entre elles, dépourvues du noyau imidazol, manifestent une activité physiologique qui les fait classer proches de l'histamine. Cette conception des substances histaminiques, qui est celle de LEWIS (substances H), de KROGH (colloïdes H), de DALE (H-like substances), sera celle que nous adopterons ici.

I. — Les propriétés biologiques de l'histamine

Nous ne retiendrons ici que celles d'entre elles susceptibles d'expliquer son rôle dans l'économie, ou de servir de base à un procédé de détermination.

a) Action sur la pression artérielle. Elle a fait l'objet des premières recherches de DALE et LAIDLAW (35). L'injection d'une dose active détermine chez l'homme l'apparition d'un syndrome clinique marqué par : chute de la pression artérielle, tachycardie, rougeur de la face, vertiges, nausées, céphalée. WEISS, LENNOX et ROBB, LANON et MYERSON constatent sur des sujets non anesthésiés, l'élévation des pressions veineuse et sous-arachnoïdienne (RISER (137)). L'ensemble de ces symptômes évoque, pour beaucoup d'auteurs, le tableau du choc anaphylactique.

DALE et LAIDLAW, DALE et RICHARDS ont montré, que l'histamine produit la vasoconstriction des artères isolées, ou de pattes isolées et perfusées, ce qui a fait naître l'hypothèse que l'abaissement de la pression artérielle est la résul-

tante d'une vasodilatation capillaire et d'une constriction des artérioles et des veinules (MAUTNER et PICK, INCHLEY (77)), dont les éléments s'associent diversement suivant les espèces animales. La vasodilatation capillaire commence avec un retard relatif par rapport à la chute brusque de la pression sanguine, puisqu'elle débute entre 30 et 40 secondes après celle-ci (capillaroscopies effectuées sur la langue de Chiens chloralosés par F. DOMENECH et J. BOFILL (42)).

L'hypotension histaminique a servi de base à des procédés de dosage. L'animal le plus sensible est le Chat, utilisé dans le laboratoire de DALE. Le Chien est un peu moins sensible. Chez le lapin, l'action de l'histamine est infidèle et inconstante, sauf sous anesthésie à l'éther, où l'on observe régulièrement de l'hypertension (FELDBERG et SCHILF (52)). Dans tous les cas, il est nécessaire d'atropiniser les animaux, si l'on veut éviter l'influence de la choline.

b) Action sur le cœur. A petites doses, l'histamine semble chronotrope et inotrope positive dans toutes les espèces animales (FELDBERG et SCHILF (52)). Les fortes doses sont chronotropes et bathmotropes positives (STEIN). CHAUCHARD, en examinant la chronaxie des fibres inhibitrices du vague, l'a trouvée élevée (32). L'histamine agirait ainsi sur les nerfs inhibiteurs du cœur.

c) La triple réaction cutanée obtenue par injection intradermique d'histamine, bien étudiée dès 1913 par EPPINGER et GUTMANN, se traduit ainsi que l'a montré LEWIS, par plusieurs phénomènes :

— rougeur locale se manifestant dix à vingt secondes après la puncture, et due à la réaction directe des petits vaisseaux cutanés ;

— boule d'œdème apparaissant au point d'injection après deux ou trois minutes, même dans un territoire anémié par l'adrénaline, et due à l'augmentation de la perméabilité capillaire. Dans les cas d'ictère même discret, la papule prend une teinte jaunâtre (BARBAREO-FORLEO (9)). Selon

FEUEREISEN et KLEIN (53) on pourrait également déceler la méthémoglobinémie à son niveau ;

— réaction érythémateuse réflexe, aréole rouge de 3 à 7 centimètres, de nature encore discutée : réflexe d'axone (LEWIS (107)) ; réflexe antidromique (KROCH (100)), réaction d'un système végétatif cutané (ROUSSY et MOSINGER (149)).

ROUSSY ajoute un quatrième élément, la présence de taches anémiques au pourtour de l'aréole rouge (anémies réflexes) surtout visibles dans certaines myélites et radiculites.

L'ensemble de toutes ces manifestations, accompagné d'une sensation plus ou moins vive de cuisson, dure de 10 à 40 minutes et réalise au complet le tableau d'un élément d'urticaire.

L'intensité de la réaction est très variable d'un jour à l'autre, comme l'ont noté ROUSSY et MOSINGER, DELHERM et GAJDOS. Elle ne paraît pas sensiblement influencée par la fièvre (PASTEUR VALLÉRY-RADOT, MAURIC et LEMANT (143)). Elle semble également indépendante des réactions des gros vaisseaux artériels (EBBECKE (45)). La concentration minima est de 10^{-4} . L'injection intradermique et même l'ionisation à l'histamine ne déterminent pas de sécrétion gastrique, comme l'ont bien montré N. FIESSINGER et A. GAJDOS (55).

d) Action sur les fibres lisses. L'histamine stimule toute une série d'organes à muscles lisses, en augmentant à la fois leur tonus et leurs mouvements automatiques. A forte dose, son action sur le tractus digestif est brutale et se traduit par des vomissements et de la diarrhée. Radiologiquement, l'augmentation de la motilité gastrique est nette, même après injection d'un demi-milligramme (SCHENK (151)). Il ne semble pas que les doses cliniques contractent la vésicule biliaire (LUETH ; QUENDORF et IVY ; N. FIESSINGER et GAJDOS). La contraction de l'intestin du Cobaye, nette sur

l'organe en survie, est utilisée dans la méthode de BAR-SOUM et GADDUM, que nous verrons plus loin.

L'histamine contracte les muscles bronchiques (DALE et SCHILD ; PAL, WEBER), vraisemblablement par voie parasympathique, car elle n'a pas d'action sur la fibre musculaire bronchique isolée (TRENDELENBURG), et, *in vivo*, ses effets sont inhibés par la nicotine, l'atropine et l'adrénaline (PAL ; PICK et WASICKY ; CHANCE, OLIVIER et JACKSON).

L'histamine a une action marquée sur l'utérus *in situ*, effet que UNGAR, PARROT et GROSSIORD ont enregistré chez la Chienne. Sur l'utérus isolé du Cobaye, la contraction se produit encore à la concentration de 1/25.000.000 (BURN (26) ; FELDBERG et SCHILF (52)) ; il est à remarquer que l'histamine inhibe l'utérus de Souris et de Rat (GUGGENHEIM ; COW ; ABEL et MACHT) ce qui la différencie de l'acétylcholine, de l'adénosine et de l'ocytocine hypophysaire, qui toutes trois contractent à la fois l'utérus du Cobaye et de la Souris.

e) Action sur les sécrétions. Elle active les sécrétions salivaire et pancréatique, de façon probablement indirecte, car cet effet est inhibé par l'atropine (LIM et OSBORNE). Toutefois, en ce qui concerne la sécrétion pancréatique, elle se manifeste même après interruption du cours digestif par un tamponnement pylorique (MOLINARI-TOSATTI (138), CASCAO DE ANCIAES). L'action excito-sécrétoire sur les glandes gastriques constitue un test fidèle, même sur l'organe énervé, et particulièrement sensible, puisque POPIELSKY a montré qu'elle réagit à 3,3 γ par kilogramme de Chien, dose cent fois moindre qu'avec l'acétylcholine (FAROY et DERON (50)). L'atropine est sans action sur la sécrétion histaminique. La richesse de celle-ci en acide chlorhydrique libre nous a permis, avec G. UNGAR et M. R. ZERLING (169) de rapporter indirectement à l'histamine la sécrétion manifestée lors de l'excitation antidromique des fibres sensibles sur l'animal atropiné. L'action excito-sécrétoire de l'histamine

est activée par la pilocarpine (BLAKELY et WILKINSON (21)) et inhibée par les graisses (FIERENS et DE NAYER (54)). P. CARNOT a introduit en clinique l'exploration des fonctions gastriques au moyen de l'histamine. KALK, en 1929, semble avoir eu l'idée d'utiliser la sécrétion gastrique comme test de mise en liberté de substances histaminiques. Il a montré, en particulier, qu'elle augmentait par la production artificielle d'une urticaire chez l'Homme (82).

f) Action sur la diurèse : elle est inhibée, effet que UNGAR a songé à utiliser dans la mise en évidence de l'histamine.

g) Action sur les capsules surrénales. L'histamine active la libération d'adrénaline (KELLAWAY et COWELL (87)). Cette action est directe, aucun mécanisme nerveux ne semblant intervenir (SZCZYGIELSKY (162)). BARTOSCH, FELDBERG et NAGEL ont établi une technique de caractérisation sur cet effet de l'histamine (15).

Par ailleurs, SCHENK (151) a montré qu'il existe un antagonisme net entre les propriétés pharmacodynamiques de l'histamine et celles de l'adrénaline et de la tyramine. Les animaux décapsulés sont beaucoup plus sensibles au choc histaminique ou au choc anaphylactique (KELLAWAY et COWELL (87) DOERR (41)). Selon SCHENK, 1,5 mgr. d'adrénaline antidoterait 35 milligrammes d'histamine.

h) Action sur le sang. Nous avons décrit le choc histaminique en rapprochant ces manifestations cliniques du « choc hémoclasique » de WIDAL et ABRAMI. Pour beaucoup d'auteurs, l'étude des modifications humorales qui l'accompagnent complète cette analogie.

DZSINICH a signalé la leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire, et troubles de la coagulation (44). DRAKE et TISDRALL ont décrit une hypochlorémie histaminique légère, qui serait indépendante de la sécrétion gastrique. Le quotient chlore globulaire-chlore plasmatique ne varie pas (N. FIESSINGER, A. CAJDOŠ, et E. PANAYOTOPOULOS (56)). Il existe une hyperglycémie (CHAMBERT et

THOMPSON (31) ; LA BARRE (103) ; DZSINICH (44)), vraisemblablement par libération d'adrénaline, atteignant 20 %, et une hypercholestérolémie (DZSINICH et PELY) nécessitant la participation de la rate (GOEBBEL (68)), de l'ordre de 20 % (N. FIESSINGER, A. GAJDOS et E. PANAYOTOPOULOS (56)). Ces derniers auteurs, dans l'étude très complète qu'ils ont donnée de la question, insistent sur l'hyposérinémie, sur l'élévation de la globulinémie, sur le gros abaissement du quotient albumineux, fonction directe de l'intensité du tableau clinique et non de la seule pression artérielle.

L'acidose sanguine qui se produit avec une forte dose d'histamine chez le Chien, s'accompagne d'alcalose urinaire (DELHERM et GAJDOS (40)). Chez l'Homme, BURKHARDT a signalé l'augmentation de la réserve alcaline qu'il rapporte à l'action de la sécrétion gastrique, car elle fait défaut chez les achyliques.

II. — Les substances histaminiques

Nous allons réviser ici, une à une, les substances extraites des humeurs qu'une analogie d'activité physiologique a fait classer dans le groupe des substances histaminiques. Les notions qui les concernent sont généralement éparses et mal systématisées ; aussi nous tenterons une revue objective de la question, préliminaire à l'étude critique des méthodes de dosage de l'histamine.

1^o Les dérivés de l'adénosine, dont l'activité pharmacologique fut découverte par DRURY et SZENT-GYORGYI (43), ont fait l'objet des mémoires de BENNET et DRURY (16) et de GILLESPIE. Leur action hypotensive résiste à l'atropine. L'ébullition acide les détruit, mais ils sont stables en milieu alcalin. Ils dépriment l'intestin isolé du Cobaye (GADDUM (62)) mais contractent l'utérus du Cobaye. Le Frühgift de

FREUND, l'angioxyl de GLEY et KISTHINIOS (67) semblent bien devoir leur activité à des dérivés adénosiniques.

2° La callicréine, découverte en 1926 par FREY et KRAUT (58) semble avoir été décrite dès 1908 par ABELOUS et BARDIER (2) sous le nom d'urohypotensine. Sa présence a été signalée dans de nombreux organes. Elle existe dans le suc pancréatique et dans l'urine (WERLE (179)), Elle est présente dans le sang, mais sous une forme inactive qui peut être réactivée par acidification (KRAUT et FREY ; WERLE).

Cette substance donne la réaction de PAULY. Elle est insoluble dans l'alcool, ne dialyse pas et précipite par l'acide trichloracétique. Son activité hypotensive est augmentée par la cocaïne et inhibée par le sang. Elle a une action très nette sur la pression artérielle et l'intestin isolé du Chien, mais reste sans effet chez le Cobaye (WERLE (179)). UNGAR et PARROT ont montré qu'elle possédait une action stimulante sur la sécrétion gastrique du Chien. Nous avons vérifié avec eux qu'elle ne donnait pas la triple réaction cutanée de LEWIS.

3° La substance décrite par MAJOR et WEBER (129) serait particulièrement abondante dans le cerveau. Elle ne précipite pas par l'acide phosphotungstique ; le réactif de Lloyd l'adsorbe, mais non le noir animal. Elle résiste aux acides et aux bases à 100°. Elle est sans action sur l'utérus et l'intestin du Cobaye.

4° La substance P isolée de l'intestin par GADDUM (60) et étudiée par lui avec von EULER (49) et avec SCHILD (61) se détruit par ébullition alcaline ou acide, mais elle résiste à l'autolyse et aux tentatives de désamination. Elle est hypotensive chez le Chien, le Chat et la Lapin éthérisé.

5° La substance décrite par LANGE et FÉLIX (105), étudiée par von PUTZER-REYBEGG dans les tissus et le sang, aurait tous les effets physiologiques de l'histamine, mais elle résiste à la désamination. ZIPF et WAGENFELD (184) puis ZIPF (183)

dans un travail ultérieur, concluent qu'il s'agit d'un mélange d'histamine et d'adénosine.

6° La vésiglandine isolée du sperme et de la vésicule séminale par von EULER (48) a de nombreuses analogies avec la substance de LANGE.

7° La lymphoglandine est une substance extraite des ganglions lymphatiques par CHISTONI (33). Elle jouerait un rôle important dans la régulation de la circulation (DE NITO (141)). Des travaux de MARFORI, DE NITO et AURISICCHIO, il ressort qu'il s'agit d'un ester phosphorique de la β -méthylcholine (133).

8° L'« hormone circulatoire » isolée par HABERLANDT (72) semble être un artefact. Elle n'a jamais été retrouvée.

9° La substance décrite par ZULZER (185) dans le foie n'a pas d'individualité physiologique ; c'est un extrait tissulaire non purifié.

On voit que la plupart de ces corps n'ont que des analogies superficielles avec l'histamine. Certains auteurs, dont FELDBERG et SCHILF, UNGAR, etc., ont tendance à envisager la plupart des hormones tissulaires, réserve faite pour les dérivés de l'adénosine et de la choline, « soit comme des mélanges soit comme des étapes successives de la dégradation d'un corps complexe (peut-être la callicréine), cette dégradation ayant comme terme ultime l'histamine » (UNGAR). L'état actuel de la question ne permet d'apporter pas de conclusion ferme à ce sujet.

III. — La méthode de Barsoum et Gaddum (12)

Elle fut publiée en 1935. Elle consiste dans la préparation d'un extrait qu'on teste sur l'intestin isolé du Cobaye. Nous donnerons ici le protocole des différentes manipulations :

10 cc. de sang (ou tout autre liquide organique) sont recueillis dans 15 cc. de solution aqueuse d'acide trichloracétique à 10 %, en agitant pour éviter la formation de gru-

meaux. Après avoir laissé en contact une heure au moins, on filtre sur papier, et on lave le précipité à plusieurs reprises avec 4 ou 5 cc. d'acide trichloracétique. Le filtrat est ensuite placé dans un entonnoir à décantation et agité doucement dans des portions successives d'éther, jusqu'à neutralité au rouge Congo (ceci pour vérifier l'élimination de l'acide trichloracétique). On ajoute alors 10 cc. d'acide chlorhydrique concentré et l'on fait bouillir une heure et demie en évitant la dessiccation par l'adjonction de petites quantités d'eau distillée. Des expériences des auteurs, il ressort qu'en dix minutes, les deux tiers de l'adénosine sont détruits, et qu'au bout d'une heure la disparition est complète. L'extrait est ensuite évaporé à siccité au bain-marie dans une capsule. On ajoute alors à deux reprises 10 cc. d'alcool à 95° qui entraînent les traces d'acide chlorhydrique. Le résidu est ensuite traité trois fois de suite par 2 cc. d'alcool absolu saturé de chlorure de sodium, ceci afin d'éviter que les sels de potassium, susceptibles de fausser les résultats, n'entrent en solution. Après filtration, la liqueur est évaporée, le résidu est repris avec 2 cc. d'eau distillée, neutralisé au tournesol avec x cc. de solution normale de soude caustique ; on y ajoute (0,28 — x) cc. de solution normale de NaCl et on complète le volume total à 2,5 cc. avec de l'eau. On obtient ainsi un liquide physiologiquement équilibré en NaCl. Un léger degré d'alcalinité n'est pas nuisible à la réaction.

Nous avons apporté de minimas modifications à cette technique en reprenant avec 10 cc. d'alcool salé au lieu de 6, en neutralisant comme ci-dessus et en complétant directement à 5 cc., sans adjonction de NaCl. Le seul inconvénient de cette méthode empirique, est qu'on entraîne davantage de KCl. Par contre, les pertes inévitables dues à la filtration sont diminuées.

L'extrait est ensuite testé sur un fragment d'iléon de Cobaye, soigneusement vidé de son contenu et long de 1 centimètres environ. Le liquide de TYRODE dans lequel on le

suspend doit être privé de glucose, afin d'éviter les contractions spontanées automatiques et doit être aéré. La température est maintenue à 37°5 par un thermostat. Un myographe enregistre les contractions sur le cylindre enfumé. BARSOU et GADDUM, dans leurs premières expériences, ont utilisé le cœcum rectal de la Poule, dont la sensibilité est extraordinaire. Ce n'est que plus tard, pour des raisons de commodité, qu'on s'est adressé à l'intestin du Cobaye. Celui-ci réagit encore à des concentrations de l'ordre de 10^{-8} (GUGGENHEIM et LOEFFLER (70)), parfois même moins. Lorsqu'on vient de le prélever, il s'écoule une demi-heure au moins avant que les réactions soient constantes. La quantité d'histamine contenue dans les extraits étant habituellement de 0,4 à 0,5 %, on étalonne avec 0,10, 0,25, 0,50, 1 et 5 %. Nous nous servons pour cela d'une solution extemporanée de bichlorhydrate d'histamine commerciale (HOFFMANN-LA ROCHE) dans le liquide de TYRODE. L'enregistrement des contractions obtenues avec les doses énumérées ci-dessus permet de construire la courbe de sensibilité du fragment intestinal utilisé. Le plus souvent, c'est une droite. Le report de la contraction à mesurer indique, par simple lecture de la courbe, la quantité d'histamine qui en est cause. Pour l'estimation en histamine base, on se souviendra que 1,5 gr. de bichlorhydrate représente 1 gramme de base.

Les contractions commencent après quelques secondes de latence et atteignent très vite leur maximum. Au bout de 2 à 10 minutes, le muscle retrouve sa longueur première. Bien entendu, le maximum atteint, on lave la préparation au Tyrode, et, dès que le style enregistreur est revenu sur la ligne des abscisses, on passe à un autre échantillon.

Signalons que l'alcool éthylique, à la dilution de 10^{-4} , active les contractions. L'atropine est sans action sur elles, mais elles diminuent notablement si l'on ajoute au liquide de perfusion de la gélatine, de la gomme adragante ou de la gomme arabique (LOEFFLER et SPIRO). KENDALL a mis en

évidence l'action inhibitrice de l'aldéhyde formique sur les contractions histaminiques (88), mais cet antagonisme n'est pas spécifique, BEST et MAC HENRY, puis ZIPF et BARTSCHER ayant démontré que le formol inhibe également l'action d'un grand nombre de substances, notamment l'acétylcholine. Enfin, l'adrénaline possède un effet inhibiteur qui se manifeste dès la concentration de 10^{-8} (G. UNGAR, D. BOVET et J. L. PARROT (175).

A la méthode de BARSOUM et GADDUM, on a opposé diverses critiques :

1^o BURCHARD a soutenu que l'histamine n'existait pas, à l'état libre, dans les humeurs (24). Il s'en produirait seulement lors de l'hydrolyse acide qui est à la base des procédés de détermination. Cette opinion, qui ne semble pas avoir été suivie, s'accorde mal avec les faits. En particulier, si l'on prolonge l'ébullition acide, la quantité d'histamine isolée n'augmente pas. On a invoqué la possibilité de décarboxyler l'histidine par ClH à chaud. Le fait est exact, mais la réaction ne se produit qu'aux environs de 260° , donc dans des conditions de température et de pression très différentes de celles où nous opérons. Nous en donnerons comme argument qu'ayant souvent manipulé des échantillons riches en histidine (des urines notamment), l'ébullition chlorhydrique n'y a jamais fait apparaître la plus minime quantité d'histamine.

2^o On a mis en doute que la substance extraite soit de l'histamine, et par une réserve prudente, les auteurs anglais la nomment : équivalent histaminique. Les fortes concentrations nécessaires à la triple réaction de LEWIS ne permettent pas de la pratiquer avec les extraits obtenus par la méthode de BARSOUM et GADDUM. Quelques faits positifs plaident en faveur de l'identité entre l'histamine et la substance isolée dans les extraits.

a) Lorsqu'un intestin en survie a été soumis à une forte dose d'histamine, il est pendant plusieurs minutes élective-

ment réfractaire à la drogue, mais continue de se contracter sous l'influence des agents habituels. Or, pendant la période réfractaire, les extraits n'obtiennent pas de contraction (GADDUM 62).

b) Le piperidinométhyl 3 benzodioxane préparé par FOURNEAU, est un antagoniste de l'histamine, qui, à la concentration optimale de 10^{-4} , inactive également l'action des extraits sur l'intestin isolé du Cobaye (UNGAR, BOVET et PARROT 175²).

c) Plus démonstrative encore est l'action de l'histaminase que l'on peut obtenir en épuisant par l'acétone la pulpe de rein de Chien (BEST et MAC HENRY 19). La poudre ainsi préparée semble être un antagoniste spécifique de l'histamine. Outre l'histaminase, elle contiendrait également de petites quantités de tyramine. Elle inactive les extraits préparés suivant la technique de BARSOUM et GADDUM (UNGAR, BOVET et PARROT 175).

CHAPITRE III

L'HISTAMINÉMIE PHYSIOLOGIQUE

Nous avons appliqué la technique de BARSOUM et GAD-DUM au dosage de l'histamine sanguine de sujets cliniquement indemnes de toute affection. Le tableau suivant résume nos recherches :

Nom	Age	Prélèvement	Histamine en γ par litre
M. Léon	50	à jeun	35
F. Rose	28	2 h. après repas	60
V. Germaine	22	à jeun	35
L. Laja.....	32	2 h. après repas	30
B. Alphonse.....	52	—	40
D. André.....	46	—	45
B. Emile.....	18	à jeun	65
L. Maurice	24	—	55
R. Louise	33	—	50
M. Renée	58	—	35
D. Eugénie	29	—	55
G. Arthur.....	56	1 h. après repas	60
D. Paul	68	à jeun	50
M. Georges.....	20	—	30
K. Serge.....	31	—	65
J. Marie	47	2 h. après repas	65
L. Juliette	46	à jeun	60
C. Charles	42	2 h. après repas	45
T. Stanislas	46	1 h. après repas	60
B. Paulette	65	à jeun	65
V. Henri.....	35	—	60
V. Maurice.....	59	—	30
P. Joseph.....	48	—	50
R. Simone.....	27	—	35
W. Jean	37	—	45

La moyenne générale de tous ces résultats est de 48 %, chiffre voisin de ceux qu'indiquent BARSOUM et GADDUM, et CERQUA (50 à 70 % par litre de sang). Chez les dix sujets dont l'âge dépasse 45 ans, le taux moyen est de 52 %, contre 47 chez quinze sujets jeunes. Chez les femmes, la moyenne est la même que chez les hommes. Enfin, l'influence des repas semble nulle, fait déjà signalé par CERQUA (29) qui avait opéré chez les mêmes sujets des prélèvements à différentes heures de la journée, en particulier après des repas abondants en protéines. On voit donc, en conclusion, que le sexe, l'âge (passé 18 ans) et l'état digestif n'entraînent pas de variation de l'histaminémie perceptible par la technique de BARSOUM et GADDUM, dont l'approximation est de 10 % environ.

Dans une récente étude, MARCOU, PARHON et COMSA (131²) fixent l'histaminémie normale à un taux beaucoup plus élevé : 400 à 200 %, mais il semble qu'ils l'expriment en diphosphate d'histamine ; la conversion en histamine-base fournirait dans ce cas des valeurs comparables aux nôtres. Ils rapportent que dans le dernier stade de la grossesse, immédiatement et après l'accouchement, l'histaminémie s'abaisse considérablement. Nous n'avons pas encore eu l'occasion de vérifier ce fait.

L'action du garrot sur la teneur en histamine du sang veineux a fait l'objet des recherches de S. CERQUA et MARCOU, PARHON, COMSA. Le plus souvent, en cinq minutes, l'histaminémie tombe à la moitié de sa valeur initiale ; ce fait serait dû à l'hypoglobulie locale, facilement constatable dans le territoire hypérémié (131²). Plus rarement, l'application du garrot élèverait le taux d'histamine. Nous en retiendrons la nécessité, pour avoir des résultats exacts, de pratiquer la prise de sang sans créer de stase.

Tous les dosages que nous avons cités ont été pratiqués sur du sang total ; il importe donc de rechercher auquel des constituants du sang rapporter la présence d'histamine. Celle-ci

paraît fixée principalement sur les éléments figurés (ANREP, TALAAT et BARSOUM (7)). Le rapport de l'histamine globulaire à l'histamine plasmatique varie beaucoup d'une espèce animale à l'autre : chez le lapin, il est de 15 ou 20 à 1, chez le Chien, de 1 à 1, chez l'Homme, il serait de $1/4$ à $1/5$ (MARCOU, PARHON et COMSA (131²)), à l'état physiologique, les globules seuls en contiennent, dans le plasma on n'en trouve que des traces (SMIRK, cité par S. CÉRQUA (29)), ce qui limite la valeur des méthodes de détermination dans lesquelles on pratique la recherche sur du sérum sanguin. Des dosages précis ont permis à MARCOU, PARHON et COMSA d'affirmer l'origine hématique et non leucocytaire de l'hyperhistaminémie des leucémies. Le taux souvent énorme de l'histamine sanguine dans ces cas, rend improbable son existence sous une forme physiologiquement active. Il est vraisemblable qu'elle se dissimule dans des combinaisons inactives et labiles avec certains éléments constitutifs de l'hématie.

Dans leur étude, BARSOUM et GADDUM ont indiqué le taux de l'histaminémie de quelques mammifères :

Lapin	9.6 mgr. par litre
Cobaye	1 à 1.5 —
Chien	40 à 75 —
Homme	30 à 40 —
Chat	13 —

« Il est remarquable que cette liste les range exactement dans l'ordre de la sensibilité de leurs capillaires à l'histamine » (12). L'espèce humaine est donc parmi les plus sensibles.

Avec G. UNGAR, nous avons cherché à faire varier l'histaminémie par injection d'une forte dose (2,5 mgr. pour un chien de 15 kilogr.) d'histamine. Les prélèvements qui ont été effectués 2 et 15 minutes après l'injection nous ont fourni le même chiffre que l'échantillon-témoin. Cette expérience, qui mériterait d'être vérifiée, corrobore bien les constatations

que nous avons énoncées au début de ce chapitre. Pour nous résumer, l'histaminémie se maintient autour d'une valeur constante. Elle ne varie pas avec les conditions physiologiques. Son taux moyen dépend de l'espèce animale considérée et exprime la sensibilité de ses capillaires à l'histamine.

*
* * *

Nous donnerons ici quelques renseignements relatifs à la présence d'histamine dans les liquides suivants :

Sang de cordon ombilical	70 γ par litre
Liquide amniotique	petites quantités
Salive	présence inconstante
	10 à 20 γ au plus
Bile (Chien)	200
Suc gastrique (Chien)	1/2 mgr. par litre
Suc intestinal (Chien)	2 à 3 mgr. % (Gérard)
Urine.....	0
Sperme	petites quantités
Lymphé céphalique (Chien) ...	0
Liquide céphalo-rachidien.....	0

CHAPITRE IV

LA RÉGULATION DE L'HISTAMINÉMIE

Le taux de l'histaminémie physiologique se maintenant entre d'étroites limites, il nous paraît intéressant de rassembler dans ce bref chapitre, les hypothèses et les faits positifs que nous connaissons sur les facteurs qui concourent à sa régulation. Le métabolisme de l'histamine semble réglé par deux grands courants opposés : l'un d'élaboration, l'autre de destruction.

1^o Origine de l'histamine sanguine

De nombreux auteurs ont mis en évidence la décarboxylation bactérienne que subit l'histidine alimentaire dans le milieu intestinal (A. BERTHELOT et D. BERTRAND (17) ; MELLANBY et TWORT (136) ; BARGER et DALE (11), MUTCH ; HOLMES ; MEAKINS et HARINGTON (134)). Outre le bacillus aminophilus isolé par A. BERTHELOT et D. BERTRAND, une trentaine d'espèces microbiennes peuvent, avec des aptitudes diverses, réaliser cette décarboxylation (O'BRIEN). Il est possible, comme le veulent BARGER et DALE (11), que l'histamine produite soit résorbée en partie au niveau de la muqueuse intestinale, qui est particulièrement riche de cette substance.

ANREP et BARSOUM ont d'autre part signalé que la contraction musculaire s'accompagne de l'augmentation de l'histamine dans le sang veineux provenant des muscles en

activité (6). ANREP, TALAAT et BARSOUM (7) ont montré que le cœur produit constamment une petite quantité d'histamine. Cette production, qui semble en rapport avec le travail fourni, s'accroît par l'augmentation de la pression artérielle. L'histamine libérée, qui est normalement de 0,05 à 0,2 γ par minute, peut atteindre 30 ou 40 γ sous l'influence de l'adrénaline. L'augmentation de la circulation coronaire procurée par une substance vaso-dilatatrice (nitrite d'amyle) a pour conséquence une diminution notable de l'histamine sanguine; tandis que les vasoconstricteurs (extrait hypophysaire) en élèvent la valeur. Parallèlement à la consommation d'oxygène et à la production de gaz carbonique qui accompagnent le travail musculaire, il est intéressant de noter que l'histaminémie augmente lorsqu'on fait inhaler du gaz carbonique aux animaux (S. CERQUA (29)). En accord avec ce fait, HERMANN, MORIN et VIAL signalent les propriétés vaso-dilatatrices périphériques du sang asphyxique (74) D. BOVET et A. M. STAUB ont fait la remarque que l'action protectrice de certains éthers phénoliques (F 929, F 933) au cours de l'intoxication histaminique était peut-être due à leurs propriétés excito-respiratoires (22).

ELLINGER (47) a émis l'hypothèse que l'histamine pourrait prendre également naissance sous l'action des radiations ultra-violettes à partir de l'histidine, GADDUM ayant montré que l'épiderme est plus riche en histamine (24 mgr. p. 1000) que le derme (4 mgr. p. 1000). BOURDILLON, GADDUM et JENKINS, revenant sur la question, et étudiant les plages de spectre utiles, nient la possibilité de toute action de ce genre *in vivo* (22).

Il est à penser que d'autres facteurs actuellement ignorés interviennent dans la libération physiologique de l'histamine.

2° Destruction de l'histamine sanguine

Si l'on administre lentement des quantités importantes d'histamine chez l'animal, on n'observe pas de réactions toxiques (DELHERM et GAJDOS (40). Il semble que l'inactivation soit due à une diastase spécifique, l'histaminase, particulièrement abondante dans le poumon, l'intestin et le rein. Ce n'est qu'à la suite d'injections brutales de très fortes doses qu'on peut observer dans les urines le passage de la drogue. L. BINET et M. MARQUIS ont donné une belle étude de la fonction histaminolytique du poumon (20). Ils ont montré que le sang se débarrasse de ses imidazols au cours de la traversée pulmonaire ; le poumon perfusé s'enrichit peu en histamine, malgré les fortes doses ajoutées au sang. Pour MACGREGOR et PEAT (124), si le rein est perfusé en même temps que le poumon, des quantités beaucoup plus importantes d'histamine peuvent être inactivées.

La nature chimique de cette destruction est inconnue. Pour BEST et MAC HENRY (19), il y aurait rupture du noyau imidazol ; GEBAUER-FUELNEGG et ALT (65) pensent qu'il s'agit plutôt d'une réaction d'oxydation. Quoi qu'il en soit, on peut dire que, si l'excrétion de l'histamine ne s'observe que dans des circonstances exceptionnelles, par contre, la présence d'imidazols est fréquemment constatée dans les urines lorsqu'on est en droit de soupçonner une destruction massive de corps histaminiques (M. LÆPER, M. PERRAULT et BROY (115).

CHAPITRE V

L'HISTAMINÉMIE AU COURS DE QUELQUES SYNDROMES PATHOLOGIQUES

Dans ce chapitre encore très peu exploré, nous citerons les résultats de dosages pratiqués dans des affections choisies spécialement parmi celles qui présentent des symptômes similaires à ceux produits par l'action de l'histamine, ou pour lesquelles on peut imaginer qu'elle intervient à titre de facteur étiologique.

1^o L'histaminémie dans l'asthme

L'asthme vrai, syndrome paroxystique, caractérisé par un broncho-spasme suivi d'hypersécrétion bronchique, relevant essentiellement d'un choc hémoclasique, et dont la thérapeutique la plus efficace est l'adrénaline, constitue le type même des affections évoquant l'intervention d'un facteur histaminique. KAMMERER (83) ; STORM VAN LEEUWE (161) ; KNOTT et ORIEL (90) ; PIQUET (145) ; THIBERGE (163) ; A. JACQUELIN (30), se sont efforcés de préciser les constatations expérimentales relatives à cette action.

Voici les résultats de nos dosages dans cette maladie :

Mme D., atteinte d'asthme pur, atteint 200 à 300 γ au cours de ses accès.

Un dosage pratiqué 20 heures après l'un d'eux indique 30 γ . Entre les crises, la valeur moyenne de l'histaminémie est de 70 γ .

D. R., voit son histaminémie passer de 55 à 110 γ lors des accès d'asthme pur qu'il présente.

V. H., sujet de 35 ans hospitalisé pour un asthme intriqué, a constamment un taux d'histamine de 125 γ dans l'intervalle de ses accès.

R. F., et A., dans les mêmes conditions, ont respectivement 50 et 65 γ .

Mme S. J., 34 ans, asthme pur. Début de la crise : 12 h. 30 ; à 12 h. 45, histaminémie : 200 γ , urines prélevées par cathétérisme : 0 ; à 13 h. 15, fin de la crise ; à 14 h. 15, histaminémie : 60 γ , urines 120 γ . Dans l'intervalle des crises, l'histaminémie est de 50 γ .

Ces dosages sont trop peu nombreux pour que nous en fassions état. Dans l'ensemble, ils confirment cependant le remarquable travail de S. CERQUA, qui rapporte huit cas d'asthme suivis très complètement (29). Ses conclusions sont les suivantes : dans les périodes de rémission, l'histaminémie est égale ou légèrement supérieure à la normale. Pendant l'accès, le taux augmente, atteint son maximum vers la fin de la crise, et revient à la normale en une dizaine d'heures environ.

A. JACQUELIN (80), s'appuyant sur les travaux de J. TINEL et G. UNGAR (164), de G. UNGAR, A. GROSSIORD et J. BRINCOURT (170), attribue la libération d'histamine à un double mécanisme : d'une part, anaphylaxie générale ou locale, rendant compte de la pathogénie colloïdoclasique de l'asthme ; d'autre part, irritation mécanique, toxique ou infectieuse des voies sensitives du poumon, expliquant le rôle étiologique des épines irritatives. Pour S. CERQUA (29), l'augmentation de l'histaminémie reconnaîtrait en partie pour cause l'anoxhémie due à la dyspnée. Celui de nos dosages qui se rapporte à V. H., sujet dyspnéique dans l'intervalle de ses accès, montre un chiffre élevé. C'est un point sur lequel nous allons revenir.

2° L'histaminémie chez les emphysemateux

Nous en rapporterons huit cas :

M. Henri, 59 ans, sclérose pulmonaire vraisemblablement tubercul. : 60 γ .

L. Auguste, 44 ans, emphyseme pulmonaire : 450 γ .

D. Jean, 60 ans, emphyseme pulmonaire : 225 γ .

T. Léon, 50 ans, emphyseme, hypertension 23-11 : 115 γ .

M. André, 66 ans, emphyseme pulmonaire : 120 γ .

J. Marcel, 71 ans, bronchite chronique et emphyseme pulmonaire : 60 γ .

C. Charles, 63 ans, emphyseme, au cours d'une crise de dyspnée douloureuse : 110 γ .

Il est probable que l'hyperhistaminémie est en rapport avec la dyspnée que présentent ces malades. A côté de ce facteur intervient aussi vraisemblablement un trouble de la fonction histaminolytique du poumon.

3° L'histaminémie au cours de l'œdème aigu du poumon

Au cours d'une crise d'œdème aigu survenue chez un sujet cardiaque de 38 ans, dont la pression artérielle était de 17-8 cm., le dosage révéla 900 γ d'histamine sanguine. Ce fait s'accorderait avec l'opinion de FRUGONI (59) soutenant que « l'énorme perméabilité capillaire dans l'œdème pulmonaire aigu est produite probablement par la libération locale d'histamine ». On sait que les poumons sont les organes les plus riches de cette substance, puisqu'ils en contiennent 75 milligr. par kgr. environ. Il semble bien d'ailleurs, contrairement aux assertions de COELHO et ROCHETA (34), que l'injection d'histamine dans la circulation pulmonaire puisse reproduire un œdème aigu (NEWTON (140³), tout au moins histologique, et caractérisé par des suffusions inters-

ticielles séro-hématiques (G. UNGAR et J. BRINCOURT (170). Ainsi serait expliquée l'action efficace de l'adrénaline dans certains cas d'œdème d'origine nerveuse (J. BRINCOURT (23).

4^o L'histaminémie dans les affections cardiaques

Nous apporterons les résultats suivants :

M. B., 65 ans, myocardite sénile en état d'hyposystolie : 55 γ.

M. D., 50 ans, insuffisance aortique rhumatismale bien compensée : 35 γ.

M. D., 30 ans, insuffisance aortique rhumatismale bien compensée, localisation articulaire, température 39° : 40 γ.

P. A., 34 ans, maladie de Corrigan bien compensée : 40 γ.

M. C., 66 ans, double souffle de la base, dyspnée, douleurs de type angineux : 133 γ.

M. L., 68 ans, « cœur sénile » : 30 γ.

R. B., 48 ans, insuffisance mitrale en hyposystolie : 260 γ.

S. H., 24 ans, rhumatisme cardiaque évolutif : 170 γ.

M. P., 67 ans, douleurs angineuses chez un hypertendu : 250 γ.

A. L., 50 ans, hypertension artérielle légère : 60 γ.

Dans l'ensemble, il semble donc que l'histaminémie, comme le veut S. CERQUA (29), rend compte de la gravité d'une affection cardiaque. Cet auteur a pu suivre l'évolution d'une dizaine de décompensations cardiaques. Il a vu le taux d'histamine s'abaisser, avec la sédation des symptômes, sous l'influence d'un traitement cardiotonique et du repos, ou, au contraire, continuer de s'élever jusqu'à la mort. Il signale que l'hyperhistaminémie semble indépendante de l'existence d'œdèmes.

5° L'histaminémie dans quelques affections hépatiques

Voici les cas qui ont servi à notre étude :

D., 38 ans, cirrhose hypertrophique, œdème des membres inférieurs, subictère, mauvais état général. Sang : 187,5 γ ; ascite : 0 ; urines : 0.

G., 44 ans, cirrhose hypertrophique alcoolique, œdèmes ; sujet à l'urticaire. Sang : 62,5 γ ; urines : 0.

A. J., 53 ans, cirrhose hypertrophique, tuberculose pulmonaire. Sang : 65 γ .

F., 45 ans, cirrhose alcoolique en voie d'atrophie avec ictère, ascite, œdèmes, urée sanguine : 0,15 ; sans : 20 γ ; liquide d'œdème : 0 ; urines : 0.

L., 68 ans, cirrhose atrophique, Sang : 50 γ .

R., 49 ans, cirrhose hypertrophique alcoolique, ascite subictère. Sang : 50 g ; ascite : 0.

B. M., colique hépatique, pendant la crise : 170 γ .

Ces données semblent confirmer le peu d'importance du foie dans le métabolisme de l'histamine chez l'Homme.

6° L'histaminémie dans les lésions du tégument

Elle offre un intérêt particulier, eu égard à la facilité avec laquelle la peau réagit aux divers agents irritatifs. Nous distinguerons l'action des divers agents physiques, les brûlures, l'urticaire et le zona.

La sérosité récoltée après percussion de la peau au moyen de la douche filiforme contracte l'utérus du Cobaye, abaisse la pression artérielle du Chien chloralosé et donne la réaction de ZIMMERMANN (ALECHINSKY (5)). La plupart des méthodes physiothérapiques semblent mettre en liberté dans le tissu cellulaire épidermique et dans le derme, l'histamine qui s'y trouverait à l'état de combinaison labile (ALECHINSKY,

BEST et MAC HENRY (19). L'action des radiations ultraviolettes nous paraît intéressante à rapporter dans un cas.

K. S., 30 ans, sujet normal. Histaminémie : 70 γ . Après exposition des faces antérieure et postérieure du thorax au rayonnement d'une lampe à vapeur de mercure pendant six minutes, l'histaminémie s'abaisse à 50 γ . Le lendemain ; malgré l'absence d'érythème, le dosage révélait 600 γ .

Si ce fait était vérifié, il serait susceptible de mettre en échec la thèse de BOURDILLON, GADDUM et JENKINS (22) sur l'origine cutanée possible de l'histamine sanguine.

La recherche de l'histaminémie chez les brûlés a fait l'objet des belles études de BARSOUM et GADDUM (14). Ils ont montrés, par des examens répétés de cinq en cinq jours, que le taux s'élève graduellement la première semaine, arrive à son maximum et s'y maintient pendant une période allant de quelques jours à six semaines, suivant l'extension des lésions. L'histaminémie revient à une valeur normale avec la guérison. Le choc qu'on observe souvent dans les premiers jours n'est pas dû à l'histamine, contrairement à l'opinion de LEWIS, qui identifie le coma des brûlés avec un choc histaminique grave ; car le taux de l'histaminémie n'est pas assez élevé dans ces cas pour expliquer une action toxique.

Pour ce qui est de l'histaminémie au cours de l'urticaire, S. CERQUA a montré, par des dosages échelonnés dans le temps, qu'elle s'élève beaucoup lors de l'invasion, et qu'elle s'abaisse ensuite à la normale en six heures environ. Chez un de nos malades, âgés de 49 ans, et présentant une éruption de ce type, le taux d'histamine était de 100 γ .

Dans un cas de zona, la recherche de l'histaminémie, effectuée au moment d'une efflorescence de vésicules, nous a donné un chiffre normal : 30 γ . Une gouttelette de la sérosité contenait 2 γ environ.

7° L'histaminémie au cours de la maladie sérique

Elle subit une diminution importante dès le début des accidents, et retrouve sa valeur normale en trois heures environ (S. CERQUA) (29).

8° L'histaminémie dans les affections fébriles

Chaque fois que nous avons eu l'occasion de doser l'histamine dans le sang d'un malade fébrile, sans préjuger de la nature de sa maladie, nous avons trouvé des chiffres très bas :

Th., 67 ans, Bronchopneumonie à bacille de Friedlander, 38°5 : 20 γ .

M. M., 26 ans, Tuberculose pulmonaire, 40° : 15 γ .

G., 24 ans, Arthrite aiguë, 39°2 : 15 γ .

P., 47 ans, Infection grippale, 39°6 : 20 γ .

Nos constatations s'accordent donc avec celles de S. CERQUA, dont les observations ont porté sur des paludéens et des sujets exposés au soleil. Il attribue cette diminution de l'histaminémie à la stimulation de la circulation, principalement de la peau, occasionnée par l'élévation thermique.

*
* *

Tirer une conclusion de cette étude nous paraît très osé. Nous ne pouvons en retenir que des indications générales : l'intérêt de l'histaminémie dans les affections dites allergiques dont elle calque les phases cliniques ; l'importance des facteurs circulatoires introduisant des variables dans les équations biologiques. De ce travail, les faits seuls comptent, et ils sont actuellement trop peu nombreux pour établir

une sélection entre les hypothèses. D'autres achèveront ce que nous avons laissé plein d'obscurités, et rejoindront les spéculations abstraites et désintéressées de l'homme de science aux recherches inquiètes du clinicien.

CONCLUSIONS

1^o Le dosage de l'histamine dans le sang peut s'effectuer par voie chimique, mais les imidazols constamment associés à l'histamine introduisent de fréquentes causes d'erreurs, et la sensibilité des diverses techniques pondérales ou colorimétriques semble insuffisante pour les recherches cliniques.

Parmi les méthodes physiologiques qui ont été proposées, celle qui paraît offrir les plus sûres garanties est la méthode décrite par BARSOUM et GADDUM, qui consiste à préparer un extrait qu'on teste sur l'intestin de Cobaye en survie. La sensibilité est excellente, la spécificité paraît convenable. C'est la technique que nous avons utilisée.

2^o Il existe chez l'homme normal un taux d'histamine sanguine qu'on peut estimer à 50 γ par litre. Cette histaminémie est indépendante des diverses conditions physiologiques d'âge, de sexe et d'état digestif. Dans la série animale, le taux d'histamine, constant pour chaque espèce, les range dans l'ordre de leur sensibilité capillaire à l'histamine. L'Homme est parmi les plus sensibles.

Le support de l'histamine sanguine semble être constitué, au moins chez l'Homme, par les éléments figurés, d'où la nécessité de faire porter les mesures sur du sang total.

3^o Le travail musculaire (en particulier l'activité continue du cœur), la résorption d'histamine libérée dans l'intestin par action microbienne, l'anoxhémie et sans doute d'autres facteurs que nous ignorons, tendent à accroître le taux d'histamine ; il se maintient toutefois à une valeur

constante grâce à l'inactivation par l'histaminase, diastase spécifique dont le poumon et le rein semblent particulièrement riches.

4^o De l'étude, à laquelle nous nous sommes livré, de l'histaminémie au cours de plusieurs syndromes morbides, se dégagent deux faits essentiels :

— Dans les maladies dites allergiques, le taux de l'histamine sanguine semble suivre fidèlement les diverses phases cliniques.

— L'histaminémie est étroitement fonction des conditions circulatoires.

Vu : *Le Doyen,*
ROUSSY.

Vu : *Le Président de Thèse,*
FIESSINGER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABEL (J. J.) et KUBOTA (S.). — On the presence of histamine in tissues. *J. of Pharm.*, 1919, **13**, 243.
2. ABELOUS (J. E.) et (E. BARDIER. — Urohypertensine et urohypotensine. *J. de Phys. et Path. génér.*, 1908, **10**, 627 ; et 1909, **11**, 777.
3. — De l'action hypotensive et myotique de l'urine humaine normale. *C. R. Acad. Sc.*, 1909, **143**, 1471.
4. ACKERMANN (D.) et KUTSCHER (F.). — Die physiologische Wirkung ein Secale base und des Imidazoläthylamins. *Ztschr. f. Biol.*, 1910, **54**, 387.
5. ALECHINSKY (A.). — Sur la nature histaminique de la substance libérée dans la peau sous l'influence d'agents physiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, 899.
6. ANREP (G. V.) et G. S. BARSOUM. — Appearance of histamine in the venous blood during muscular contraction. *J. of Phys.*, 1935, **85**, 409.
7. ANREP (G. V.), BARSOUM (G. S.), et TALAAT (M.). — Liberation of histamine by the heart muscle. *J. of Phys.*, 1936, **86**, 431.
8. BALTACEANO et VASILIU. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 599.
9. BARBAREO-FORLEO. — *Presse Méd.*, 1934, n° 35, p. 70.
10. BARGER (G.) et DALE (H. H.). — The water-soluble active principle of ergot. *J. of Phys.*, 1909, **78**, 38.
11. — β -imidazolethylamine, a depressor constituent of intestinal mucosa. *J. of Phys.*, 1911, **41**, 499.
12. BARSOUM (G. S.) et GADDUM (J. H.). — The pharmacological estimation of histamine and adenosine in blood. *J. of Phys.*, 1935, **85**, I.
13. — The liberation of histamine during reactive hyperaemia. *J. of Phys.*, 1935, **85**, 13.
14. — The effects of cutaneous burns on the blood histamine. Cité par GADDUM et par CERQUA.
15. BARTOSCH (R. X), FELDBERG (W.) et NAGEL (E.). — Die Uebertragung der anaphylaktischen Lungestarre auf die Lunge normaler Meerschweinchen. *Pflügers Arch.*, 1932, **230**, 674.

16. BENNETT (D. W.) et DRURY (A. N.). — Further observations relating to the physiological activity of adenosine compounds. *J. of Phys.*, 1934, **72**, 288.
17. BERTHELOT (A.) et BERTRAND (D. M.). — Isolement d'un microbe capable de produire de la β -imidazoléthylamine aux dépens de l'histidine. *C. R. Acad., Sc.*, 1942, **154**, 1643.
18. BEST (C. H.), DALE (H. H.), DUDLEY (H. W.) et THORPE (W. V.). — The nature of the vasodilator constituents of certain tissue extracts. *J. of Phys.*, 1927, **62**, 397.
19. BEST (C. H.) et Mc HENRY (E. W.). — The inactivation of histamine. *J. of Phys.* 1930, **70**, 349.
- 19². — Histamine. *Physiol. Rev.*, 1931, **11**, 371.
20. BINET (L.) et MARQUIS (M.). — La destruction de l'histamine par le poumon. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 1285.
21. BLAKELY et WILKINSON. — In *J. of Am. Med. Ass.*, 1934, **102**, 327.
22. BOURDILLON (R. B.), GADDUM (J. H.) et JENKINS (R. G. C.). — The production of histamine from histidine by ultra-violet light and the absorption spectra of these substances. *Proc. Roy. Soc.*, B1 930, **106**, 388.
- 22². BOVET (D.) et STAUB (A. M.). — Action protectrice des éthers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 547.
23. BRINCOURT (J.). — Le mécanisme nerveux de la vasomotricité pulmonaire. Th. Paris, Arnette, 1937.
- 23². BROWN (G. L.) et SMITH (R. C.). — An histamine-like substance in the gastric juice. *Ann. J. Phys.*, 1935, **113**, 455.
24. BURCHARD H. — Wie weit ist das Vorkommen von Histamin im Organismus sicher erwiesen? *Klin. Wochsch.*, 1934, p. 1073.
25. BURN (J. H.) et DALE (H. H.).¹ — The vasodilator action of histamine and its physiological significance. *J. of Phys.*, 1926, **61**, 185.
26. BURN (J. H.). — Methods of biological assay. *Oxf. Univ. Press*, 1928.
27. BUSSIT (J.). — Recherches analytiques sur l'arginine et l'histidine. Paris, Hermann, 1935.
28. CARNOT (P.), KOSKOWSKY (W.) et LIBERT (E.). — Influence de l'histamine sur la sécrétion des sucs digestifs chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **86**, 575 et 670.
29. CERQUA (S.). — L'équivalent histaminique du sang dans divers états pathologiques. *Minerva Med.*, 1936, année 27, t. I. p. 542.
30. CHAGNON (P.). — Contribution à l'étude de l'érythème actinique localisé. Th. Paris, 1933.
31. CHAMBERT et THOMPSON. — In *J. Physiol., et Path., génér.*, 1926, **24**, 883.

32. CHAUCHARD (A. B.) et SARADJICHVILL. — Etude quantitative de l'action de l'histamine sur l'excitabilité des fibres inhibitrices cardiaques du nerf vaguesympathique. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 53.
33. CHISTONI (A.). — Sopra i principi attivi degli estratte dei gangli linfatici. *Congr. Internat. Boston. Am. J. Physiol.*, 1929, **90**, 313.
34. COELHO (E.) et ROCHETA (J.). — Elévation de la T. A. pulmonaire du Chien par injection de quelques substances. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 521.
35. DALE (H. H.) et LAIDLAW (P. P.). — The physiological action of β -imidazolethylamine. *J. of Phys.*, 1910, **41**, 318.
36. DALE (H. H.) et RICHARDS (A. N.). — The depressor action of histamin and of some other substances. *J. of Phys.*, 1918, **52**, 110.
37. DALE (H. H.). — The anaphylactic action of plain muscle in the guinea-pig. *J. Pharmacol.*, 1913, **4**, 167.
38. DALE (H. H.) et SCHILD (H.). — Inactivation by histaminase preparation of the histamine-like substance from lungs during anaphylactic shock. *J. of Phys.*, 1934-35, **83**, 3.
39. DELBET (P.) et FIESSINGER (N.). — Biologie de la plaie de guerre. Paris, Alcan, 1918.
40. DELHERM (L.) GAJDOS (A.) et GAJDOS-TÖRÖK (M^{me}). — L'histamine Paris, Vigot, 1935.
41. DOERR (R.). — Die anaphylaxie erforschung in Zeitraume vom 1914-1921. *Ergehn. Hyg.*, 1922, **5**, 71.
42. DOMENECH (G.) et BOFILL (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 329.
43. DRURY (A. N.) et A. SZENT-GYORGYI. — The physiological activity of adenine compounds. *J. of Phys.*, 1929, **68**, 213.
44. DZSINICH (A.). — Traitement des états allergiques par l'histamine. *Orvosi Hetilap*, 79, **51**, dec. 1935 ; *Klin. Wchschr.*, 1935, p. 1612.
45. EBBECKE (U.). — Die lokale vasomotorische Teaktion der Haut. *Pflüg. Arch.* ; 1917, **169**, I.
46. — Capillarerweiterung, Urticaria und Schock. *Klin. Wchschr.*, 1923, p. 1725.
47. ELLINGER (F.). — Über die Entstehung eines Blutdruck senkenden und den Darm erregender Stoffes aus Histidin durch Ultra Violet strahlung. *Arch. Exp., Path. u. Pharm.*, 1928, **136**, 129.
48. EULER (U. S.). — V. — A depressor substance in the vesicular gland. *J. of Phys.*, 1935, **84**, 21 P.
49. EULER (U. S. V.). et GADDUM (J.). — An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J. Of Phys.*, 1931, **72**, 74.
50. FAROY (G.) et DERON (R.). — Acéthylcholine et sécrétion gastrique. *Arch. mal. app. dig.*, 1931, **27**, 777.

51. FELDBERG (W.). — The action of histamine on the blood vessels of the rabbit. *J. of Phys.*, 1927, **63**, 211.
52. FELDBERG (W.) et SCHILF (E.). — Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. Berlin, Springer, 1930.
53. FEUEREISEN (W.) et KLEIN (O.). — *Klin W. chschr.*, 1932, **47**, 1952.
54. FIERENS (B.) et DE NAYER (P. P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **123**, 805.
55. FIESSINGER (N.) et GAJDOS (A.). — Comparaison de la sécrétion gastrique provoquée par révulsion cutanée et par l'ionisation à l'histamine. *Bull. Soc. Hôp. de Paris*, 1933, n° 27, p. 1928.
56. FIESSINGER (N.), GAJDOS (A.) et PANAYOTPOULOS. — L'équilibre protidique du sérum au cours du choc histaminique. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **123**, 967.
57. FLATTOW (E.) et HUTTEL — in *Feldberg et Schilf*.
58. FREY (E. K.) et KRAUT (H.). — Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung. *Arch. f. exp. Path.*, 1928, **133**, I.
59. FRUGONI (C.). — L'edema pulmonare acuto. *Minerva Med.*, 1930, **2**, 794.
60. FURTH (O.) et MAJER (E. H.). — Ueber das Auftreten von Imidazoderivaten im Harn. *Bioch. Ztschr.*, 1933, **264**, 142.
61. GADDUM (J. H.) et SCHILD (H.). — Depressor substances in extracts of intestine. *Phys.*, 1934-35, **83**, I.
62. GADDUM (J. H.). — Gefässerweiternde Stoffe der Gewebe. Leipz. Thieme, 1936.
63. GAUTRELET (J.) et M.). — Le conditionnement physiologique de la réaction de SCHICK. *Presse Méd.*, 1935, p. 961.
64. GEBAUER-FUELNEGG (E.). — Zur kenntinis der Paulyschen Diazoreaktion. *Hoppe Seylers Ztsch.*, 1930, **191**, 222.
65. GEBAUER-FUELNEGG (E.) et ALT (H. L.). — Manometric studies on the bioxidation of histamine. *Proc., Soc. exp. Biol.*, 1932, 29, 531.
66. GEBAUER-FUELNEGG (E.), DRAGSTEDT (C. A.) et MULLENIX (R. B.). — A physiologically active substance appearing during anaphylactic shock. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1932, **29**, 1084.
67. GLEY (P.) et KISTHINIOS (N.). — Recherches sur la substance hypotensive du pancréas. *Presse Méd.*, 1929, p. 1279.
68. GOEBEL (F.). — In *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 535.
69. GRANT (R. T.) et JONES (T. D.). — The effect of histamine and of local injury on the blood vessels of the frog : a vasodilator substance in extract of frog skin. *Heart*, 1929, **14**, 339.
70. GUGGENHEIM (M.) et LÖFFLER (W.). — Renseignements biologiques sur les amines protéinogènes. *Biochem. Ztschrft.*, 1915, **72**, 303.
71. GUGGENHEIM (M.). — Les amines biologiques. Trad. fr. Paris, Baillière, 1934.

72. HABERLANDT (L.). — Ueber den Harzautomatiestoff. *Klin. Wchsch.*, 1928, p. 942.
73. HARDE (E.). — Lésions gastriques des souris après injections répétées d'histamine. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 1326.
74. HERMANN (H.), MORIN (G.) et VIAL (J.). — Action vasodilatatrice du sang asphyxique sur les appareils vasomoteurs périphériques. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 927.
75. HUNTER (G.). — The diazoreaction in urine. *Bioch. J.*, 1925, **19**, 25.
76. HUSCY (P.). — Die Bedeutung der biogenen Amine für die Geburtshilfe und Gynakologie. *Schweiz. Rundschau f. Med.*, 1921, **21**, 133.
77. INCHLEY (O.). — The action of histamine on the veins. *Brit. Med. J.*, 1923, **1**, 679.
78. ISAAC-KRIEGER et NOAH. — In *Ztschrft f. die gesamte exper. Med.* 1924, **42**, 661.
79. ITALLIE (L. VAN) et STEENHAUER (A. J.). — Mikrochemie, 1925, **3**, 65.
80. JACQUELIN (A.). — Asthme et histamine. *Prog. med.*, 1937, p. 170.
81. JORPES (E.). — The colorimetric estimation of histidine. *Biochem. J.*, 1932, **26**, 1507.
82. KALK (H.). — Zur Frage der Existenz einer histaminähnlichen Substanz beim Zustandekommen des Dermographismus. *Klin. Wchschr.*, 1929, **9**, 64.
83. KAMMERER. — Allergische Diathesen. Munich, 1926.
84. KAPELLER-ADLER (R.). — Ueber eine neue Methode zur quantitativen Histidin. *Bioch. Ztschrft.*, 1933, **264**, 131.
85. KARADY (S.). — Ueber experimentelle Tieruntersuchungen zur Frage des Histamintachyphylaxie und Histaminresistenz. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1935-36, **180**, 283.
86. — Ueber Thyroxin-und Histamin antagonismus. *Ztschrft exp. Med.* 1936, **98**, 13.
87. KELLEWAY (C. H. et COWELL (J. S.). — On the concentration of the blood and the effects of histamine in adrenal insufficiency. *J. of Phys.*, 1923, **57**, 82.
88. KENDALL (A. I.). — The relaxation of histamine contraction in smooth muscle by certain aldehydes. *J. Infect. Dis.*, 1927, **40**, 689.
89. KNOOP (F.). — Eine Farbenreaktion des Histidins. — *Beitr. chem. Phys. u. Path.*, 1908, **11**, 356.
90. KNOTT (F. A. et ORIEL (G. H.). — Detection of histamine in asthmatic sputa and experiments on their possible bacteriological origin ; *J. of Phys.*, 1930, **70**, 31.
91. KOESSLER (K. K.) et M. T. HANKE. — (Université de Chicago). *Journ. Biol. Chemistry* :

92. — Etude des amines protéinogènes : une méthode colorimétrique pour l'estimation des dérivés de l'imidazol. 1919, **39**, 497.
93. — Moyen d'extraire et de doser la β -imidazoléthylamine des différents tissus et autres matières contenant des substances protéiniques 1920, **43**, 543.
94. — L'excrétion des imidazols par l'urine dans les cas normaux et pathologiques. 1924, **59**, 803.
95. — Sur la faculté que possèdent les bactéries intestinales normales de former des amines toxiques. 1924, **59**, 835.
96. — Sur la présence de l'histamine dans l'organisme des mammifères. 1934, **59**, 879.
97. — Absorption et désintoxication intestinales de l'histamine dans l'organisme des mammifères. 1924, **59**, 889.
98. KRAUT (H.), FREY (E. K.), BAUER (E.) et SCHULTZ (F.). — Zur kenntnis des Kallikrein. *Hoppe-Seylers Ztschrft.*, 1932, **205**, 99.
99. KRAUT (H.), FREY (E. K.) et WERLE (E.). — Ueber die Inaktivierung des Kallikreins. *Hoppe-Seylers Ztschrft.*, 1930, **192**, I.
100. KROGH (A.). — Anatomy and Physiology of capillaries, 2^e édit., New-Haven, 1929.
101. KUEPPER (A.). — Biologie une Physiologie des Histamins. *Ergebn. der Phys.*, 1930, **30**, 153.
102. KUTSCHLER et LOHMANN. — Der Nachweiss toxischer Basen im Harn. *Ztschrft f. phys. Chem.*, 1906, **48**, I et 424.
103. LA BARRE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **94**, 779.
104. LANGE (F.). — Ueber die Blutdrucksenkenden Wirkung gewisser Organextrakte. *Arch. Exp. Path. u. Pharm.* 1932, **164**, 417.
105. LANGE (F.), FELIX (K.) et PUTZER-REYBEGG (A. V.). — Blutdrucksenkendung durch körpereigene Substanz. *Münch. Mes. Wchschr* 1930, p. 2095.
106. LEVENT (R.). — L'histamine. *Gazette des Hôp.*, 29-12-34.
107. LEWIS (T. H.) et GRANT. — Vascular reaction of the skin to injury Hearsh, 1924, fol. 2, 219.
108. LEWIS (T. H.) et MARVIN (M. M.). — In Heart, 1927, **14**, 27.
109. LÉPER (M.) LEMAIRE (A.) MAHOUDEAU (D.) et LESURE (A.). — Hypotension des typhiques et imidazols. *Bull et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2-2-1934.
110. LOEPER (M.), MOUGEOT (A.) et AUBERTOT (R.). — Sur l'action vasculaire de quelques imidazols. *C. R. Soc. Biol.*, 5-5-1934.
111. LÉPER (M.), LESURE (A.) et THOMAS (A.). — Contribution à l'étude du dosage des imidazols dans les urines, les selles et les sérums. *Bull. Soc. de Chim. Biol.*, 1934, **16**, 1385.

112. LOEPER (M.), PERRAULT (M.) et LESURE (A.). — Rétention des imidazols dans les affections cardio-rénales. *C. R. Soc. Biol.*, 25-10-1934.
113. LOEPER (M.), PERRAULT, BIOY et LESURE (A.). — Présence de composés imidazoliques dans certains liquides rachidiens. *C. R. Soc. Biol.*, 10-11-34.
114. LOEPER (M.), PERRAULT (M.) et LESURE (A.). — Syndromes histaminiques d'origine intestinale. *Bull. Acad. Méd.*, 1934, **112**, n° 38.
115. LOEPER (M.), PERRAULT (M.) et BIOY. — La crise d'imidazols à la période critique de certaines maladies. *Presse Méd.*, 1934, n° 98.
116. LOEPER (M.) LESURE (A.), MOUGEOT (A.) et PARROD (J.). — Recherches sur les imidazols. *Prog. Méd.*, 23-3-1935.
117. LOEPER (M.) BIOY (E.), PERRAULT (M.) et VARAY (A.). — Oedèmes et imidazols. *Presse Méd.*, 1-5-1935.
118. LOEPER (M.), LESURE (A.) et MOUGEOT (A.). — Les imidazols de quelques aliments *C. R. Soc. Biol.*, 11-5-1935.
119. LOEPER (M.), RIOM (M^{lle}), (MM.) ROY et PERRAULT. — Le déclanchement de certaines intoxications alimentaires. *Bull. Acad. Méd.*, 31-3-1936.
120. LOEPER (M.). — Thérapeutique des intoxications alimentaires. *Presse Méd.*, 31-10-1936.
121. LOEPER (M.) et SIGUIER (F.). — Les oedèmes des hépatiques. *Paris Méd.*, 14-11-1936.
122. LOEPER (M.), DUCHON (L.), LESURE (A.) et THOMAS (A.). — La courbe de production d'imidazols voisins de l'histamine dans quelques cultures microbiennes. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 1591.
123. LUMIÈRE (A.). — Anaphylaxie. Paris, Baillière, 1932.
124. MAC GREGOR (R. G. et PEAT (S.). — The histamino-histaminase system in the isolated perfused kidney-lung preparation. *J. of Phys.*, 1933, **77**, 310.
125. MAC GREGOR (R. G.) et THORPE (W. V.). — L'extraction de l'histamine tissulaire par électrodialyse. *Biochem. J.*, 1933, **27**, 1394.
126. MC ILLROY (P. T.). — Experimental production of gastric ulcer. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1928, **25**, 268.
127. MC IVERT (M. A.) et HAGGARD (W. W.). — Traumatic shock ; some experimental work on crossed circulation. *Surg. Gyn. & Obs.*, 1923, **36**, 542.
128. MAGNUS. — In *Münchener Mediz., Wochsch.* 1925, n° 7, 249.
129. MAJOR (R. H.) et WEBER (C. H.). — Observations on the depressor substances in certain tissue extracts. *J. Pharmacol.*, 1929, **37**, 367.
130. — Further observations. *J. Pharmacol.*, 1930, **40**, 247.
131. MAJOR (R. H.), NANNINGA (J. C), WEBER (J. C.). — A comparison

- of the properties of certain tissue extracts having depressor effects.
J. of Phys., 1932, **76**, 487.
- 131². MARCOU (I.), PARHON et COMSA (G.). — La teneur en histamine du sang normal et pathologique. *Soc. Med. Hôp. Bucarest*, 1936, n° 9, p. 246.
132. MARENZI (A. D.) et BANFI (R. F.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **123**, 73.
133. MARFORI (P.), DE NITO (G.) et AURISICCHIO (G.). — Ueber die chemischen Eigenschaften des aktiven Prinzips der lymphdrüsen (lympho-ganglin). *Biochem. Ztschrft.*, 1934, **279**, 219.
134. MEAKINS (J.) et HARRINGTON (C. R.). — Université d'Edimbourg. *J. of Pharm. and exper. Therapeut.*
135. — Relation de l'histamine avec l'intoxication intestinale.
 a) présence de l'histamine dans l'intestin humain, 1921, **18**, 454.
 b) absorption de l'histamine au niveau de l'intestin, 1922, **20**, 45.
136. MELLANBY (E.) et TWORT (R. W.). — On the presence of β -imidazol-éthylamine un the intestina wall. *J. of Phys.*, 1912, **13**, **45**, 53.
137. MERKLEN, WARTER et KABAKER. — *C. R. Soc. Biol.*, **3**, 1013.
138. MOLINARI-TOSATTI. — *Boll. Soc. Ital. biol. sper.*, 1928, **3**, 928.
139. MONTANE et NÉGRE. — *Arch. de Med., Chirurg. y Especial.*, 1933, n° 48, 1366.
140. MORETTI (P.). — *Minerva Med.*, 1926, **6**, 810.
- 140². NEWTON. — *J. of Phys.*, 1923, **75**, 283.
141. NITO (G. DE). — Blutdrucksenkende Hormone als Ursache des Pro-teinschocks. *Deutsch. Med. Wchschr.*, 1935, 339.
142. PARROD (J.). — Transformation des sucres en milieu ammoniacal. *Annales de Chim.*, 1933, **10**, 19.
143. PASTEUR VALLÉRY-RADOT, G. MAURIC et LEMANT (J.). — Le système végétatif au cours de l'hyperthermie. *Presse Méd.*, 1937, n° 00, p. 291.
144. PAULY (H.). — Zur kenntnis der Diazoreaktion des Eiweisses. *Ztschrft f. Physiol. Chem.*, 1915, **94**, 284.
145. PIQUET (E.). — Asthme et Histamine. Th. Strasbourg, 1934.
146. RIGLER (R.). — Ueber körpereigene Wirkstoffe. *Ergbn. Hyg.*, 1934, **16**, 74.
147. RISER. — Le liquide céphalo-rachidien et la physiopathologie ventriculo-méningée. *Biol. Méd.*, 1936, **26**, 573.
148. RONDELLI (U.). — Capillari e istamina. *Minerva Med.*, 1928, **8**, 850.
149. ROUSSY et MOSINGER. — A propos de la réaction cutanée locale à l'histamine. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, p. 000, 1126.
150. — La réaction cutanée locale à l'histamine. *Presse méd.*, 1933, p. 665.

151. SCHENK (P.). — Ueber die Wirkungsweise des imidazoläthylamins. *Arch. f. exp. Path.*, 1921, **89**, 332 ; et 1922, **92**, 34.
152. SCHILD. — The origin of the histamine-like substance released in anaphylactic shock. *J. of Phys.*, 1936, **86**, 50.
153. SCHWARTZ (A.), ISRAEL (L.) et JACOB (A.). — Sur le mode d'action de préparations commerciales d'histidine. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, 124.
154. SCHWARTZ (A.) et RIEGERT (A.). — Sur le dosage des imidazols dans le sérum. *C. R. Soc. Biol.*, **120**, 1309.
155. — Un procédé simple d'isolement quantitatif de l'histamine et de la tyramine dans le sérum (ou le plasma) sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **123**, 219.
156. SCHWARTZ (P.). — Des attaques d'apoplexie et de leur pathogénèse. *Annales d'Anat. Pathol.*, 1933, **10**, 995.
157. SELYE (H.). — Appendicite phlegmoneuse aiguë produite par l'administration intraveineuse d'histamine. *The Lancet*, n° 5908, 21-11-1936, p. 1210.
158. SIEBURG (E.). — Zur Kenntnis des Imidazoläthylamins. *Deutsch. Wchschrft*, 1914, p. 2038.
159. SIMONART (A.). — Étude expérimentale sur la toxémie traumatique et la toxémie des grands brûlés. *Arch. Int. Pharm.*, 1930, **37**, 269.
160. STEIN (W.). — Cité par FELDBERG et SCHILF.
161. STORN VAN LEEUWEN (W.) et ZEYDNER. — On the occurrence of a toxic substance in the blood in cases of bronchial asthma, urticaria, epilepsy and migraine. *Brit. J. Exp. Path.*, 1922, **3**, 282.
162. SZCZYGIELSKY. — Die adrenalinabsonderende Wirkung des Histamins. *Arch. Exp. Path. u. Pharm.*, 1932, **166**, 319.
163. THIBERGE (N. F.). — Histamine and proteine compared in control of asthma. *J. Allergy*, 6-3-1935, p. 282.
164. TINEL (J.) et UNGAR (G.). — Vasodilatation et libération locale de substances histaminiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 1148.
165. TINEL (J.), UNGAR (G.) et ZERLING (M. R.). — Libération de substances histaminiques dans les états de choc. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 1150.
166. TINEL (J.), UNGAR (G.) et GROSSIORD (A.). — Libération de substances histaminiques dans l'embolie cérébrale expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 702.
167. TRABUCCHI. — Rilievi su alcune determinazioni recenti di corpi istaminici nel siero. *Att. Soc. Med. Chir. Padova*, 1935, **13**, 16.
168. UNGAR (G.). — Effet de l'excitation du bout périphérique des nerfs
- Pocoulé.

- sensitifs sur la sécrétion gastrique. Transmission neuro-humorale histaminique. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 620.
169. UNGAR (G.), ZERLING (M. R.) et POCOULÉ (A.). — Sur la nature histaminique de la substance libérée par excitation antidromique des nerfs sensitifs. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 778.
170. UNGAR (G.), GROSSIORD (A.) et BRINCOURT (J.). — Sur l'intervention d'un processus neuro-humoral histaminique dans la pathogénie des infarctus pulmonaires. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, 632.
171. UNGAR (G.). — Démonstration de la mise en liberté de substances histaminiques. Transmission neuro-humorale histaminergique. *J. Phys. et Path. génér.*, 1936, **34**, 77.
172. UNGAR (G.) et PARROT (J. L.). — Recherches sur le choc anaphylactique *in vitro*. Mise en liberté d'une substance active par le poumon du cobaye sensibilisé. *C. R. Soc. Biol.*
173. UNGAR (G.) et PARROT (J. L.). — Sur la présence de la callieréine dans la salive et la possibilité de son intervention dans la transmission chimique de l'influx nerveux. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, 1052.
174. UNGAR (G.), PARROT (J. L.) et POCOULÉ (A.). — Sur la présence de l'histamine dans le sang humain normal. *Soc. Biol.*, 17-4-1937.
175. UNGAR (G.) et POCOULÉ (A.). — Sur les voies d'élimination de l'histamine et son absence des urines normales. *Soc. Biol.*, 17-4-1937.
- 175². UNGAR (G.), PARROT (J. L.) et BOVET (D.). — Inhibition des effets de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 445.
176. VALDEYRON. — Essai sur l'action physiologique et les effets thérapeutiques de certaines substances en injections intradermiques. Th. Montpellier, 1935.
177. VARTIAINEN (A.). — Action of certain new histamine derivatives. *J. Pharm.*, 1935, **54**, 265.
178. WEBSTER (M. D.). — The quantitative action of acetylcholine and histamine on the guinea-pig uterus. *J. Pharm.*, 1935, **53**, 340.
179. WERLE (E.). — In *Biochem. Ztschrft*, 1934, **269**, 413.
180. WHITEHORN. — In *J. Biol. Chem.*, 1923, **56**, 751.
181. WINDAUS (A.) et VOGT (W.). — Synthèse des Imidazolléthylamines. *Berichte d. deutsch. Chem. Gesellsch.*, 1911, **44**, 1721.
182. ZIMMERMANN (W.). — Ueber eine spezifische Farbenreaktion für Histamin. *Ztschrft Phys. Chem.*, 1929, **186**, 260.
183. ZIPF (K.). — Die chemische Natur der « depressorischen Substanz des Blutes. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1931, **160**, 579.
184. ZIPF (K.) et WAGENFELD (E.). — Ueber die pharmakologische Wir-

- kung des frisch defibrinierten Blutes. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1930, **150**, 70.
185. ZULZER (G.). — Die Hormontherapie. *Therapie d. Gegenwart*, 1911, 197.
186. ZUNZ (E.). — Sur la présence d'histamine dans les muscles atteints de gangrène gazeuse. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, **80**, 1078.

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 11-6-1937.
